

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Année 1938

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme Universitaire)

PAR

I. A. ROSENTHAL

Né à Brooklyn, New-York (U.S.A.), le 24 Janvier 1910

Vaccination par le B.C.G.

**Etude des Réactions
à la Tuberculine**

Président : M. F. BEZANÇON, Professeur

Lucien CARIO, Imprimeur
13, Pass. Trubert-Bellier
PARIS (XIII^e)
1938

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme Universitaire)

PAR

I. A. ROSENTHAL

Né à Brooklyn, New-York (U.S.A.), le 24 Janvier 1910

Vaccination par le B.C.G.

Etude des Réactions à la Tuberculine

Président : M. F. BEZANÇON, Professeur

Lucien CARIO, Imprimeur
13, Pass. Trubert-Bellier
PARIS (XIII^e)
1938



FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Le Doyen TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale.	POLONOVSKI.
Bactériologie.	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.	N.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale.	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale.	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAÎTRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie.	LAUBRY.
Clinique d'Assistance Médico-Sociale	CROUZON.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.	LEMAIRE.	Pathologie expérimentale.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.	LEVEUF.	Pathologie chirurgicale.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.	M ^{lle} J. LÉVY.	Pharmacologie.
BOULIN.	Pathologie médicale.	LÉVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiâtrie.
BULLIARD	Histologie.	MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
CATHALA.	Pathologie médicale.	MOLLARET	Pathologie médicale.
CHEVALLIER.	Pathologie médicale.	MOREAU	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
DOGNON.	Physique.	MOUQUIN.	Pathologie médicale.
FEY.	Urologie.	OBERLING.	Anatomie pathologique.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.	PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD.	Parasitologie.	PIÉDELIÈVRE.	Médecine légale.
GASTINEL.	Bactériologie.	PORTES.	Obstétrique.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.	RENARD	Ophtalmologie.
GAYET.	Physiologie.	RICHET.	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.	SANNIÉ.	Chimie biologique.
GIROUD	Histologie.	SÈNÈQUE.	Pathologie chirurgicale.
HAGUENAU.	Pathologie médicale.	TROISIER.	Pathologie expérimentale.
HALPHEN.	Oto - rhino-laryngologie.	TURPIN	Pathologie médicale.
HAZARD.	Pharmacologie.	VIGNES	Obstétrique.
HUGUENIN.	Anatomie pathologique.	WILMOTH.	Pathologie chirurgicale.
JOANNON.	Hygiène.		
LACOMME.	Obstétrique.		
LANTUÉJOUL.	Obstétrique.		

III. — AGRÈGES RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE.	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS.	Pathologie chirurgicale.
ALGLAVE.	Pathologie chirurgicale.	LEROUX.	Anatomie pathologique.
BUSQUET	Pharmacologie.	PHILIBERT	Bactériologie.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.	VAUDESCAL.	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.	BASSET.	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN. . .		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL. . . .		GATELLIER. . . .	
DONZELOT. . . .		HEITZ-BOYER. . .	
DUVOIR.		MOURE.	
LIAN.		QUENU.	
PASTEUR-VAL-		SCHWARTZ. . . .	
LERY-RADOT.		VELTER.	
SÉZARY.			
MM.			
ECALLE.	Clinique obstétricale		
METZGER.			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDoux-LEBARD.	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUFFE.	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551829_0022

DILECTISSIMO PATRI ET MATRI,

hoc pignus amoris gratiaeque.

DILECTO MAGISTRO
B. WEILL-HALLE

Medico hospicio Parisiis

*Scholae Puericulturae Facultatis Medecinae Parisiis
directori,*

*cui placuit nos comiter habere
et adjuvare suis benignis
et aptissimis consiliis.*

ILLUSTRO MAGISTRO
F. BEZANÇON

*qui in clinice Facultatis Medecinae Parisiis artem vitia
pulmonis sanandi docet,*

*qui Medicorum Academiae praesidet,
quique Dux Legionis Honoris factus est,*

*cui placuit hujus thesis judi-
cibus praesidere.*

CALMETTE et GUERIN

*quorum perseverentia ingenii-
que acumine inventum
est B. C. G.*

LES PROBLEMES DE LA THESE

La seule technique que nous connaissions, *rigoureusement probante* de l'imprégnation vaccinale par le B. C. G., est la suivante : pour tous les individus autres que les nouveau-nés (enfant, adolescent, adulte) candidats à la vaccination, il faut pratiquer à la première séance une cuti-réaction. En cas de cuti-réaction positive, il n'y a pas à songer à la vaccination ; en cas de cuti-réaction négative, il faut mettre le sujet dans un milieu sain (dépourvu de bacilles de Koch), et six à sept semaines plus tard, il faut faire une deuxième cuti-réaction ; dans le cas où une cuti-réaction est douteuse, une intradermo-réaction à la solution de tuberculine au 100° (2 gouttes), plus sensible, doit être pratiquée ; quand l'enfant vient d'un milieu suspect, le Mantoux peut être employé d'emblée : c'est seulement dans le cas où la réaction est encore négative que peut être pratiquée la vaccination. Les deux cuti-réactions à six semaines d'intervalle sont destinées à faire éviter la vaccination d'enfants récemment contaminés, dont la période antéallergique (où les réactions à la tuberculine sont négatives) ne serait pas terminée. Après la vaccination, des cuti-réactions doivent être faites toutes les semaines jusqu'à ce que le virage se produise, et ce n'est qu'à partir de ce moment que le contact peut être toléré ; dans le cas de non-virage, on doit prolonger le délai et plus tard faire une revaccination. Pour le nouveau-né, l'intervalle de six semaines peut être supprimé, puisque la tuberculose congénitale est excep-

tionnelle ; la vaccination peut avoir lieu dans la première semaine.

Les tuberculino-réactions sont prises comme critère de la possibilité de vacciner un enfant, et comme témoin de la réussite de la vaccination. Donc, il est nécessaire qu'une étude détaillée soit faite pour mettre au point toutes leurs limitations et variations.

Dans ce but, nous avons étudié les problèmes de la valeur probante des tuberculino-réactions, soit : 1° Les problèmes relatifs à la technique de ces réactions ; 2° Les problèmes relatifs à la lecture des résultats ; 3° Les problèmes relatifs à leur valeur probante dans les cas de réaction inattendue.

Ensuite, nous avons étudié les problèmes de la relation entre l'allergie tuberculinique et le B. C. G., soit :

1° La période antéallergique et les variations qu'apportent à cette période : a) le mode de vaccination ; b) la dose de B. C. G. employée ; c) le terrain et la réaction locale ; d) la souche de B. C. G. employée ;

2° Le pourcentage de tuberculino-réactions positives après la vaccination ;

3° La durée de la vaccination ;

4° Les résultats.

Nous avons aussi cru nécessaire de décrire tout d'abord les bases du processus de l'immunité provoquée par la vaccination par le B. C. G. et ses limites : trop souvent, des critiques ont été dirigées contre le B. C. G. par suite d'une non-compréhension de ses fondements.

HISTORIQUE DE LA VACCINATION ANTITUBERCULEUSE

La découverte, par Robert Koch, du bacille de la tuberculose, et de la tuberculine, a inauguré une période de recherches tendant à réaliser, chez les animaux sensibles aussi bien que chez l'homme, une immunité contre l'infection tuberculeuse. On remarque en particulier que tous les moyens applicables à la vaccination contre les divers microbes ont été employés.

Successivement, Calmette, Klopstock, Birnbaum, Freymuth, Molliers et Aeinman ont échoué en employant *la tuberculine comme agent de vaccination contre le bacille de Koch* ; Boquet et Nègre ont obtenu un léger succès par *l'emploi d'extraits méthyliques* ; A. Strauss, Dembinski, Pétroff, Uhlenhuth, Borrel, Calmette et Guérin n'obtinrent qu'une résistance peu durable, et peu efficace, avec des *bacilles tués par la chaleur* ; Calmette et Guérin ont également échoué en employant des *bacilles morts de vieillissement* ; Vallée, Moussu, Goupil, Rappin, Deycke et Much, Noguchi, Marxner, L. Rabinowitch, Dreyer, Jousset, L. Martin, Vaudremer et Grasset n'ont pas obtenu des résultats encourageants avec les *bacilles modifiés par les agents physiques ou chimiques* ; Trudeau, Krause, Rodet et Garnier ne réussirent pas davantage, avec des *émulsions de ganglions tuberculeux* ; Fritz Meyer, avec le *sérum antituberculeux de Rummel et Rickmann*, à *bacilles sensibilisés*, n'a pas obtenu de résultats dé-

monstratifs ; de même, ont échoué Klimmer, Kraustumk, Eber, Mac Faydean, Sheater, Eduards avec *les bacilles aviaires* ; Friedmann, Kolle, Schlossberger, Weber, Titze, Lange, Saenz, avec *les bacilles acido-résistants des animaux à sang froid*.

Toutes ces expériences appartiennent à la légende. C'est à partir du moment où l'on a employé des bacilles atténués, privés de virulence et fixés, que l'on a obtenu des résultats intéressants.

Vaccination par les bacilles atténués

En 1886, MARFAN a constaté que des enfants, guéris de tuberculoses ganglionnaires ou cutanées, ne font plus de tuberculose pulmonaire à l'âge adulte. Un problème se pose : peut-on vacciner avec un bacille virulent, pour donner une petite infection bénigne, qui, en guérissant, provoquera une immunité stable ?

CALMETTE et GUÉRIN ont constaté que si on injecte à des génisses une forte dose de 3 mg de bacille virulent, les génisses de cuti-réaction négative à la tuberculine meurent en quelques semaines de tuberculose généralisée, tandis que les génisses de cuti-réaction positive à la tuberculine contractent la tuberculose chronique et qu'une grande partie en guérit. En 1886, CAVAGNIS a employé en vain des doses croissantes de bacilles de crachats tuberculeux atténués par l'addition d'eau phéniquée. En 1889, GRANCHER, LEDOUX-LEBARD ont essayé sans résultat positif de vacciner des lapins contre la tuberculose aviaire, en employant des doses progressivement croissantes de crachats tuberculeux atténués par de l'eau phéniquée. A la même date, HÉRICOURT et Ch. RICHET ont vu cette même méthode

échouer quand ils ont voulu l'employer chez le chien. GRANCHER et MARTIN, de même que TRUDEAU, SCHWEINITZ inoculent à des lapins et à des cobayes des cultures de vitalité affaiblie par vieillissement, mais sans succès. En 1889, MAFUCCI tente de vacciner des veaux par le bacille humain virulent. VON BEHRING, RÖMER et RUPPEL, en 1902, améliorent la méthode de « bovo-vaccination » de Behring ; ils injectent dans la veine d'un veau de 6 mois, 4 mg d'une culture de bacilles humains dont la virulence est atténuée pour le cobaye ; trois mois plus tard, ils injectent 20 mg. Ces expériences se sont multipliées entre 1902 et 1910 en Allemagne, Hongrie, Italie, Danemark, Suède et aux Etats-Unis. En France, on conclut, des expériences entreprises par la Société Centrale de Médecine Vétérinaire : les animaux vaccinés gardent une résistance assez forte, trois ou quatre mois après la vaccination ; mais cette résistance s'épuise rapidement. Il est très important de remarquer que les animaux vaccinés par le « bovo-vaccin » de Behring éliminent pendant longtemps des bacilles tuberculeux, par leurs déjections et surtout par leurs glandes mammaires ; il en résulte donc un grand danger pour les personnes qui soignent ces animaux ou qui en consomment le lait.

Robert KOCH, SCHUTZ, NEUFELD et MEISSNER ont employé des bacilles humains et bovins pour vacciner des ânes, des chèvres et des bovidés — en cultures successives en bouillon glyciné. Les résultats sont semblables à ceux obtenus avec le vaccin de Behring. S. ARLOING a incontestablement obtenu les meilleurs résultats, en réalisant un vaccin de bacilles humains atténués par la culture entre 44 et 46 degrés dans la profondeur des bouillons de culture, et en les agitant

fréquemment ; ce vaccin, inoffensif à petites doses pour animaux de laboratoire, est bien toléré par les bovidés. « Dans une ferme où 81 % des bovins étaient tuberculeux, 77 % des vaccinés auraient résisté à l'infection. »

H. VALLÉE a employé un bacille équin et a obtenu une certaine résistance contre le bacille bovin ; cette résistance est augmentée si l'on ajoute aux bacilles un corps inerte, pour leur résorption ; on émulsionne ce bacille dans de l'huile de paraffine contenant du talc ou du grès porphyriné en suspension. K. Shiga, en traitant des bacilles virulents par des bouillons glycerinés contenant de plus en plus de tryptoflavine — ou rouge neutre — a atténué leur virulence. Ce microbe « sensibilisé » par un sérum antituberculeux empêche l'extension des lésions latentes chez les sujets prédisposés et ganglionnaires.

R. ARIMA, K. AOYAMA et J. OHNAWA, en cultivant un bacille humain dans des milieux additionnés d'une saponine, extraite de *Sapindus mukoroji japonica*, ont pu supprimer l'acido-résistance aussi bien que sa virulence. De fortes doses, de 10 à 100 mg, ne produisent que de rares petits tubercules dans le poumon de lapin, qui semble être légèrement vacciné par ce bacille.

Vaccination par les bacilles virulents

G. WEBB, W. WILLIAMS, SELTER, qui l'ont employée, ont été amenés à constater qu'elle n'était pas pratique, à cause des accidents qu'elle peut provoquer.

Vaccination par les bacilles privés de virulence

J. FARRAN a trouvé une bactérie saprophyte de l'intestin qu'il croit devenir par mutation le bacille de Koch, et qui peut provoquer la tuberculose spontanée. Cependant, le microbe lui-même n'a que très peu de virulence, et ne peut provoquer que des lésions inflammatoires bénignes. ARENA, aussi bien que SAENZ et ESTAPE, ont trouvé deux microbes sporulés dans le vaccin préparé avec ce microbe.

CALMETTE et GUÉRIN (1906) ont remarqué chez les génisses qu'une contamination virulente, légère et unique, guérit ; mais qu'une contamination massive, ou répétée, entraîne la mort de l'animal. Calmette rapporte ces observations à la clinique infantile, en remarquant que la mortalité infantile est très élevée, à cause des contaminations répétées, et souvent massives, que l'enfant subit du père ou de la mère malades. Un problème, alors, s'est posé : comment vacciner ces enfants pour augmenter leur résistance à l'infection ? Enfin, Calmette et Guérin ont trouvé que la culture de bacilles de Koch se développe avec une diminution de virulence sur pommes de terre cuites dans de la bile de bœuf glycinée à 5 %. Après trente passages successifs pendant une période de treize années, le bacille a perdu toute virulence, et est devenu incapable de retrouver son ancienne virulence. Depuis 1921, date où WEILL-HALLÉ l'a essayé sur le nourrisson, un million et demi de vaccinations ou de revaccinations ont été effectuées en France, entraînant une diminution de mortalité pour toutes causes, chez les vaccinés (d'après les statistiques de l'Institut Pasteur de 1924 à août 1937) de 1 mois à 8 mois, de 17,7 % à 7,3 %.

Aujourd'hui, les investigateurs (WEILL-HALLÉ, HEIMBECK, SAYÉ, WALLGREN, KERESZTURI et PARK, etc.), ayant constaté la relation entre l'allergie tuberculinique et la résistance du terrain à l'infection exogène, s'efforcent d'étudier les variations d'allergie constatées chez les vaccinés par le B. C. G.

I

LES BASES DU PROCESSUS DE L'IMMUNITÉ PROVOQUÉE PAR LE B. C. G.

La découverte de la transmission expérimentale de la tuberculose par Villemin en 1865, du bacille de la tuberculose (1882), de la tuberculine et de la réaction vive produite par l'injection de tuberculine chez les tuberculeux (Koch) sont les premiers pas faits vers la solution, non seulement du problème de l'infection, mais aussi de celui de la vaccination. Dès 1890, Koch avait montré qu'il était possible de mettre en évidence une tuberculose, même latente, par injection de tuberculine. Mais cette forme d'épreuve tuberculinique est dangereuse pour l'homme par ses réactions locales et générales ; ce n'est qu'avec la découverte des réactions de Von Pirquet (1906), Moro (1907) et Mantoux (1922) que des moyens non dangereux furent mis en usage. L'hypothèse de Koch, à savoir que *la tuberculine révèle la présence du bacille tuberculeux dans l'organisme*, est largement confirmée par l'épreuve du temps, portant sur la clinique, la radio et l'autopsie, aussi bien dans la tuberculose latente que dans la tuberculose évolutive.

D'après la théorie la plus en vue, les bacilles étaient apportés par voie aérienne et infectaient les ganglions bronchiques. Pendant une période qui peut durer jusqu'à cinq semaines, les bacilles vivent comme des parasites (Calmette). Ce n'est que lorsque cette période

est franchie qu'apparaissent les lésions tuberculeuses typiques et l'allergie. D'après une autre théorie, les bacilles de Koch étaient apportés par voie digestive et infectaient d'abord les ganglions mésentériques, et ensuite les ganglions bronchiques.

Tous les individus ne réagissent pas de la même façon à l'infection initiale. D'abord, le terrain est différent. L'infection pendant la première année surtout est redoutable. La puberté, le surmenage sont autant d'autres facteurs qui peuvent diminuer la résistance personnelle à l'infection. Enfin, la virulence du microbe, la quantité d'inoculation et la répétition jouent un rôle indiscutable. Le plus souvent, le chancre initial est sclérosé et imprégné de sels calcaires : en somme, guéri ; néanmoins, dans ces ganglions (ou foyers) tuberculeux qui, depuis longtemps, n'évoluent plus, et qui semblent éteints, il y a des bacilles vivants et virulents, que décèle la réaction positive à la tuberculine. Donc, la guérison de la tuberculose est plutôt clinique que bactériologique, et ne résulte pas d'une stérilisation véritable. Avec l'âge, l'individu a plus de chances d'être en contact avec le bacille, et on comprend bien pourquoi les réactions tuberculiniques, absentes chez le nouveau-né, vont en augmentant de fréquence avec l'âge dans les grandes villes. A part quelques exceptions, ce ne sont pas des tuberculeux, mais ceux dont le chancre d'inoculation est « guéri ».

Mis en contact avec une tuberculose déclarée, les individus qui ont « guéri » de tuberculoses cutanées ou ganglionnaires (Marfan, 1886) ou osseuse (Calmette) contractées dans leur enfance sont moins souvent atteints à l'âge adulte de lésions pulmonaires que ceux dont le terrain est vierge. Calmette rapporta ses

observations cliniques au domaine de l'immunisation. La vaccination contre la tuberculose consiste à copier le processus qui immunit l'enfant « guéri » d'une tuberculose peu virulente. Mais l'emploi de bacilles virulents est trop dangereux : on ne peut pas prévoir l'extension que vont prendre ces lésions. On a donc dû rechercher des bacilles non dangereux. Calmette et Guérin ont découvert que les bacilles tuberculeux se développaient bien en présence de pommes de terre cuites dans de la bile de bœuf glycéinée à 5 %. Après treize années de culture, représentant 230 passages, ce bacille d'origine bovine, très virulent au départ, a perdu sa virulence. Cette perte de virulence est fixée sans risque d'accroissement, ni chez le cobaye par inoculations faites en série (Calmette et Guérin), ni chez l'homme, à une date future (Weill-Hallé et Sayé), ni par des moyens de culture (Mishulow, Park Davies et Melman). En 1921, pour la première fois, Weill-Hallé a essayé le B. C. G. sur l'espèce humaine.

L'emploi du B. C. G. vise à créer dans l'organisme un petit foyer de bacilles de Calmette et Guérin vivants, dont l'existence est démontrée par la réaction allergique. Par suite, *l'individu ayant acquis une allergie, témoignée par les tuberculino-réactions positives, peut mieux résister à une inoculation de bacilles virulents.* Ces bacilles virulents vont bien infecter les ganglions, en suivant la même marche que chez un individu non vacciné, *mais ils trouveront un terrain plus résistant.* Par conséquent, ces ganglions guériront rapidement, *en laissant dans l'intérieur des ganglions sclérosés, imprégnés de sels de chaux, des bacilles virulents.* Enfin, par suite de la présence de bacilles virulents vivants dans des foyers guéris, l'enfant aura fran-

chi la période critique que représente la première inoculation de bacilles virulents, et possédera une résistance forte et durable à la tuberculose. La vaccination par le B. C. G. est donc une prémunition. Dès la première infection, cette prémunition devient une immunité vraie, due à un bacille virulent.

Par suite de la vaccination, la résistance du terrain de l'individu vis-à-vis d'une infection exogène de bacilles de Koch est augmentée ; il se produit un virage de la réaction à la tuberculine ; peut-être existe-t-il aussi une immunité para-spécifique signalée par Calmette contre divers microbes. L'immunité à une affection exogène peut exister malgré une réaction négative à la tuberculine : chez les non-vaccinés à tuberculino-réaction négative, on peut citer des cas rares d'enfants en contact prolongé avec de la tuberculose ouverte, qui ne font pas de tuberculose (voir chap. sur les tuberculino-réactions). Chez les vaccinés par voie buccale (statistique de 1921 à 1924), B. Weill-Hallé a trouvé que, malgré un non-virage à la tuberculine de 88.7 %, les enfants étaient vaccinés efficacement puisque, sur 317 enfants, il n'y eut qu'une mort par tuberculose et cela chez un nourrisson de 4 mois allaité par une mère tuberculeuse avec qui il était en contact pendant la période antéallergique. Néanmoins, il est incontestable qu'un individu allergique est plus capable de lutter contre l'infection tuberculeuse exogène que l'individu non allergique. Chez les animaux de laboratoire, on constate que les animaux allergiques résistent mieux à une infection tuberculeuse que les animaux non allergiques. Chez un enfant devenu *allergique* par suite d'une vaccination par le B. C. G. dans de bonnes conditions, B. Weill-Hallé n'a jamais vu

une tuberculose évolutive par infection exogène ; Wallgren n'a jamais vu, ni pu trouver dans la littérature un cas authentique de tuberculose évolutive par infection exogène chez un enfant dont la primo-infection est « guérie » (et qui est ainsi devenu allergique). Il s'en suit qu'une tuberculino-réaction est un bon témoin de la capacité du terrain à résister à une infection exogène. Mais, puisque la vaccination vise justement à augmenter la résistance du terrain, les tuberculino-réactions sont les témoins de la réussite de la vaccination.

Donc, l'allergie acquise par suite d'une primo-infection est forte et protège bien contre l'infection exogène. Mais la tuberculose secondaire ou tertiaire peut évoluer par suite d'une bacillémie ou métastase de bacilles de Koch qui part d'un foyer tuberculeux. Contre les tuberculoses secondaire et tertiaire, l'allergie ne semble pas protéger l'individu. Cette éventualité se voit surtout quand la primo-infection est mal limitée avec tendance à l'extension. On note, en faveur de la vaccination par le B. C. G., que, chez les vaccinés, la primo-infection « guérit » rapidement, et qu'un tel accident est moins probable, bien qu'il soit néanmoins possible.

Il faut se méfier d'une réaction négative à la tuberculine. Les nouveau-nés vaccinés par voie buccale ont peut-être éliminé la plus grande partie par les selles ou par des vomissements ; le B. C. G. injecté par voie parentérale a peut-être été lysé ou éliminé par les émonctoires. Quoi qu'il en soit, la sûreté qu'une vaccination exige est ici en défaut, surtout si les enfants peuvent être en contact avec des tuberculoses ouvertes. Il faut insister sur ce fait qu'il n'y a aucun moyen de prouver que l'individu peut résister à l'infection viru-

lente quand les tuberculino-réactions restent négatives après la vaccination. *La revaccination doit être faite.* Seule, une tuberculino-réaction positive, qui témoigne que l'individu possède une capacité de comportement différente (allergie) envers le bacille de Koch, doit être acceptée comme probante de la vaccination. Il est sûr que les déceptions qu'a provoquées la vaccination par le B. C. G. et les critiques que l'on a dirigées contre elle, sont dues en grande partie au fait que l'on a laissé les enfants en contact avec des tuberculeux déclarés, sans avoir vérifié si les tuberculino-réactions étaient devenues positives. En effet, il faut vérifier, par la pratique de tuberculino-réactions positives, que l'individu est devenu allergique, avant de le laisser en contact avec une ambiance non rigoureusement débarrassée de bacilles de Koch. C'est là la seule technique possible.

II

ALLERGIE TUBERCULINIQUE

Avant de pratiquer la vaccination, il faut toujours se rendre compte si l'individu est allergique ou non. Seuls, les non-allergiques seront vaccinés, puisque les autres sont déjà imprégnés par des bacilles virulents. Donc, il faut bien savoir interpréter les réactions négatives et positives pour distinguer ceux qui peuvent être vaccinés de ceux qui ne peuvent pas l'être ; de même, après la vaccination, il faut savoir bien lire les réactions à la tuberculine et expliquer toutes leurs particularités. Enfin, il faut éviter de vacciner les individus déjà allergiques, non seulement parce que c'est inutile, mais aussi par crainte de provoquer peut-être plus facilement une réaction locale — trop souvent avec abcès — au point d'injection, sans que cela nuise d'ailleurs à l'état général.

Comment pratiquer les réactions

1° *La cuti-réaction* doit être faite à la tuberculine brute, en pratiquant la scarification dans la goutte de tuberculine préalablement déposée sur la peau du bras. La scarification est bien faite lorsqu'apparaissent de fines gouttelettes « microscopiques » de sang. Une désinfection préalable de la région n'est pas indispensable. Il faut toujours pratiquer une deuxième scarification de contrôle à une certaine distance (quelques

centimètres) de la première avec un autre vaccino-
style, mais sans interposition de tuberculine.

2° *L'intradermo-réaction* se fait par l'injection dans le derme de 2 gouttes ($1/10$ de cc.) de tuberculine au millième. Pourtant, en cas de résultat négatif, on peut injecter la tuberculine au centième, au vingtième, et même au dixième. La tuberculine que l'on emploie dans la recherche de cette réaction peut être faite à partir de la tuberculine brute, ou bien de la solution au $1/100$ qui est stable, en ajoutant de l'eau distillée et $0,5\%$ de phénol. Les dilutions fortes ($1/1.000$, $1/10.000$ et plus) sont instables, et on ne doit pas conserver ces solutions plus de vingt-quatre heures. Pour l'injection dans le derme, on emploie des aiguilles très fines, adaptées à une petite seringue, de préférence à celle de Pictet, qui permet d'injecter rigoureusement la dose voulue : un tour complet de son piston correspond à deux gouttes, c'est-à-dire à $1/10$ de cc. Il faut obtenir, après l'injection, une petite papule gaufrée qui témoigne d'une bonne injection intradermique. Aussi faut-il protéger l'injection de l'air, qui fausserait le résultat par suite d'insuffisance de tuberculine.

La lecture des résultats

On examine ces résultats vingt-quatre heures après avoir pratiqué les réactions ; mais mieux vaut quarante-huit heures. En effet, les réactions locales déterminées par le traumatisme, aussi bien au niveau de l'épreuve qu'à celui du témoin, se sont dissipées au bout de quarante-huit heures, et c'est le moment le plus favorable pour apprécier les résultats. Enfin, il y a des cas où les tuberculino-réactions ne s'affirment

nettement qu'au bout de trois à cinq, et même huit jours. Dans ces cas de réactions tardives, souvent très légères, ou quand la lecture n'a pu être faite antérieurement, on peut mieux la mettre en évidence, en pratiquant avec la pulpe d'un doigt une friction simultanée sur les cicatrices des deux scarifications (B. Weill-Hallé). On détermine ainsi une sorte de reviviscence inflammatoire autour du point d'inoculation de la tuberculine ; le témoin, au contraire, reste absolument indifférent.

L'enregistrement peut en être difficile, surtout pour ceux qui ont l'habitude de chercher cette réaction chez les tuberculeux. En effet, les tuberculeux présentent une réaction intense, et l'habitude de voir une forte réaction peut faire laisser inaperçue une petite rougeur et infiltration de la peau, qui néanmoins doit être interprétée comme positive.

Pour la lecture des résultats, il faut considérer qu'une *cuti-réaction* est positive lorsque la scarification est entourée d'une auréole rouge, de la forme d'une lentille de petit diamètre. *Nous considérons une infiltration érythémateuse linéaire de 1 mm. comme positive.* En tout cas, il faut toujours comparer les deux scarifications. Par contre, lorsque l'on obtient un simple érythème linéaire, ne débordant guère que d'un millimètre, sans infiltration appréciable, il faut confirmer la réaction en inoculant par voie intradermique deux gouttes de la dilution au 1/100, plus sensible. Une réaction intradermique doit être considérée comme positive quand le pincement de la peau au niveau de l'injection fait sentir une infiltration dans cette peau. Cette infiltration doit être vérifiée par un pincement de la peau voisine de la réaction de preuve. Plus pré-

cisément, *la réaction de Mantoux ne doit être considérée comme positive que lorsque la papule a, réellement, un centimètre de diamètre.* Sinon, il faut recourir à une concentration plus grande de tuberculine.

Valeur comparée des réactions à la tuberculine

On est d'accord pour reconnaître que le Mantoux est plus souvent positif que le Pirquet. B. Weill-Hallé et G. G. Kayne (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1^{re} novembre 1934) résument le problème ainsi : « De nos recherches méthodiques, il résulte qu'on peut affirmer que la réaction de Moro est la moins sensible de trois réactions, la réaction de Pirquet et celle de Mantoux (au 1/1.000), à peu près de la même sensibilité (mais en faveur de la dernière) et que la Mantoux (au 1/100) est plus sensible que ces deux dernières. » Donc, quand la cuti a échoué, on pratique l'intradermo-réaction, puisqu'elle peut déterminer une allergie non mise en évidence par la cuti-réaction. Même une intradermo-réaction négative à une concentration faible (au 1/1.000) peut devenir positive à une concentration plus forte (au 1/100, 1/50 et au 1/10).

Les statistiques montrant que le Mantoux est plus sensible que le Pirquet à une réaction d'allergie sont innombrables. Nous ne voyons aucun avantage à les transcrire puisque le fait est accepté par la grande majorité des médecins.

Les réactions à la tuberculine sont-elles probantes de l'inoculation ou de la non-inoculation de l'organisme par le bacille de Koch ?

D'après B. Weill-Hallé, les causes d'erreur de

l'épreuve de Pirquet sont réduites au minimum. Cette réaction pêche par défaut, mais non par excès. Plutôt que des résultats faussement positifs, elle apporte des résultats faussement négatifs, par exemple lorsqu'on ne s'est pas donné la peine de bien faire la scarification, ou qu'on a attendu trop longtemps pour appliquer la tuberculine. Pour l'intradermo-réaction, on peut avoir des résultats faussement positifs parce que, surtout chez les jeunes enfants, la sensibilité du derme est telle que l'injection sous pression peut provoquer des hématomes intradermiques, des réactions traumatiques un peu violentes, si bien que l'on a pu constater que certaines réactions témoins se prolongeaient au delà des quarante-huit heures habituelles, alors que l'intradermo-réaction à la tuberculine était parfaitement éteinte.

Donc, dans un cas, possibilité de résultats inexacts par défaut ; dans l'autre, possibilité de réactions fausses par excès. En conclusion, quand on pratique bien la cuti-réaction pour l'usage courant, on a un nombre de chances de succès très suffisant. Mais, *en cas de cuti-réaction douteuse, ou quand l'enfant vient d'un milieu suspect, l'intradermo-réaction, plus sensible, doit être pratiquée.*

Comme cause d'erreur possible, notons qu'on a constaté que la répétition des tuberculino-réactions chez un sujet d'abord négatif peut, en faisant pénétrer dans l'économie des doses suffisantes de tuberculine, provoquer le virage de la réaction (Scheel). Taillens a fait faire pendant toute une année, aux enfants de son service, d'abord la cuti-réaction, et, une semaine plus tard, l'intradermo-réaction ; l'année suivante, il a fait faire le contraire, c'est-à-dire d'abord l'intradermo-

réaction, et, une semaine plus tard, la cuti-réaction. Il est arrivé aux résultats suivants :

Sur un total de 519 enfants,

	I.D. faites 7 jours avant la cuti	Cuti faite 7 jours avant la I.D.
I.D.— et C.+	8 % des cas	4 % des cas
I.D.+ et C.—	19 % des cas	18 % des cas

Donc, la cuti positive, avec une intradermo-réaction négative, est deux fois plus fréquente dans la première colonne que dans la seconde ; cela revient à dire que lorsque le Pirquet est fait une semaine après le Mantoux, il est deux fois plus fréquent que lorsqu'il est fait une semaine avant.

Mais, en clinique, il est plutôt rare qu'une cuti-réaction soit faite après une intradermo-réaction ; constamment, l'intradermo-réaction est pratiquée quand la cuti-réaction a échoué. Si on examine I. D. + et C —, on trouve que la cuti précédant d'une semaine l'intradermo-réaction n'agit en rien sur l'allergie témoinnée par l'intradermo-réaction.

Il est admis qu'une réaction positive chez un individu qui n'a pas reçu le B. C. G. est indicatrice d'une inoculation par des bacilles virulents ; il est admis que cette réaction est témoin probant de la présence de bacilles de Koch. Des milliers d'expériences cliniques, aussi bien que des autopsies, le confirment.

Mais, peut-on dire le contraire ? Une réaction négative est-elle témoin probant de la non-imprégnation de

l'homme par le bacille de Koch ? La question est devenue aujourd'hui très difficile. On ne peut répondre par l'affirmative. Il existe en effet des cas rares où :

1° Un sujet, en contact certain, considérable, prolongé,

2° Un sujet porteur d'un foyer de bacilles, « guéri »,

3° Ou même ayant des lésions tuberculeuses évolutives,

sont susceptibles de présenter des tests négatifs à la tuberculine.

1° Des observations, où les tuberculino-réactions, faites *en séries*, n'ont pas abouti à déceler une imprégnation chez des individus en contact certain, considérable et très prolongé avec des parents tuberculeux (Bezançon, Braun, Frey-Ragu et Paul), sont difficiles à interpréter. Si l'on admet que les réactions à la tuberculine décèlent l'existence d'un foyer de bacilles de Koch, il s'en suit que ces individus ne possèdent pas ce foyer. Mais, par la loi de chance, ils doivent être inoculés. Dans ce cas, il faut admettre que les bacilles ont été lysés ou éliminés. En effet, nous savons que les bacilles de Koch (aussi bien que le B. C. G.) sont éliminés par les émonctoires naturelles. Auquel cas, par suite de la non-existence d'un foyer de bacilles virulents, les tuberculino-réactions restent négatives.

2° Chez les individus dont la primo-infection est guérie, on peut observer, pour des causes diverses, l'anergie :

a) Causes générales : l'anergie transitoire peut se voir pour de nombreuses causes générales : les mala-

dies dites anergisantes (en particulier les fièvres éruptives : la rougeole, la rubéole et la scarlatine), dont le type est la rougeole ; les maladies infectieuses comme la grippe, la typhoïde, la coqueluche, infection à pneumocoque ; les états d'affaiblissement de l'organisme : cachexie, anesthésie générale, fatigue, alimentation insuffisante, déshydratation, etc. ; quelques poisons comme le curare et la spartéine ; enfin l'insuffisance thyroïdienne (au contraire, l'emploi d'extraits de thyroïde peut intensifier les réactions à la tuberculine).

L'action de l'hyperthermie sur l'allergie a été bien étudiée par le travail de Gernez et Marchandise : employant une injection de vaccin antichancrelleux pour provoquer l'accès fébrile, ils constatent une anergie : relative pendant l'accès : l'intradermo-réaction à dose faible est négative, à dose forte positive ; transitoire : les réactions sont aussi nettes après dix heures qu'avant l'accès fébrile.

b) Causes locales : l'intensité du virage tuberculinique peut être influencée par divers facteurs : la pigmentation de la peau (les peaux brunes, les sujets ictériques ou simplement cholémiques présentent une réaction moins forte que les peaux blondes moins pigmentées) ; les altérations de la peau (la réaction est plus intense dans l'eczéma, l'urticaire, le dermatographe, moins intense et souvent négative dans l'œdème) ; les rayons (l'intensité des réactions est diminuée après exposition aux rayons ultra-violets [dose érythémateuse, Benteroglio], aux rayons solaires, aux rayons X [au contraire, les rayons infra-rouges l'exacerbent]).

La circulation semble jouer un rôle important dans

l'activité des tests à la tuberculine. Pour expliquer les variations d'intensité des réactions observées au cours des affections des artères et des veines, Charles Gernez a montré qu'une stase circulatoire, par une compression temporaire des vaisseaux par un lien placé à la racine du membre, provoque une réaction précoce et intense à la tuberculine. B. Weill-Hallé a noté qu'une friction sur une réaction à la tuberculine peu évidente la rend plus visible, le témoin restant éteint.

Tous ces faits prouvent que l'état d'allergie et ses témoins, les réactions à la tuberculine, peuvent varier et fléchir sous l'influence de nombreux facteurs locaux.

3° On peut décrire deux types de réactions négatives à la tuberculine, observées quelquefois dans la tuberculose évolutive.

a) Celles qui ne furent jamais positives malgré l'évolution tuberculeuse ;

b) Celles qui étaient d'abord positives et sont devenues négatives à la fin d'une évolution tuberculeuse.

a) Dans l'observation de Léon Bernard et Debré (*Revue de tuberculose*, 1921), il s'agit d'un nourrisson qui, contaminé peu de jours après sa naissance, fit une méningite de type éclamptique, qui l'emporta à l'âge de 4 mois et demi. La cuti-réaction, pratiquée quinze fois en quatre mois, a toujours été négative. Trenet, Metzger, Héraux et Mézard ont publié, dans les *Archives des Maladies des Enfants*, une observation rare de tuberculose congénitale : enfant né par césarienne d'une mère en état de méningite tuberculeuse, cinq jours avant sa mort, séparé de sa mère qui ne

l'a jamais vu. Au quarante-huitième jour, l'enfant présente des accidents aigus et fébriles de tuberculose (confirmé à l'autopsie) — qui aboutissent rapidement à la mort. Les réactions à la tuberculine restaient toujours négatives. Il semble bien que, dans ces cas, la mort est arrivée avant que l'allergie ait eu le temps d'apparaître, avant même que la période antéallergique soit terminée.

b) L'extinction graduelle de tuberculino-réactions peut être observée quelquefois quand elles sont pratiquées au stade terminal de la tuberculose. La cuti forte de la période d'état (rose ou rouge vif et papuleuse) devient une cuti faible terminale (Debré et Jacquet) ; sa teinte est lilas ou violacée, livide, son aspect flétri ; elle est à peine saillante.

La diminution d'intensité des tuberculino-réactions est infiniment moins fréquente dans les généralisations par voie sanguine et, en particulier dans la méningite tuberculeuse, qu'elle ne l'est au stade ultime de tuberculose caverneuse. Ceci tient au fait que, la généralisation par voie sanguine étant rapidement mortelle, l'anergie n'a pas le temps de se produire.

Turquety et Lemaire, dans le service du professeur Marfan, ont bien précisé les variations de fléchissement d'allergie avant la mort des tuberculeux. Dans la méningite tuberculeuse, la cuti-réaction parfois forte (ainsi quatre cas sur douze) a persisté, avec une faible variation d'intensité décroissante, durant toute la période d'état des accidents. C'est tard, seulement quatre ou cinq jours avant la mort, que la réaction a fléchi rapidement, pour prendre l'aspect livide, flétri, de la réaction dite « cachectique ». La tuberculino-réaction

ne devient négative qu'au terme ultime de la maladie, vingt-quatre ou trente-six heures avant la mort. Mais c'est surtout au cours de la cachexie tuberculeuse des cavitaires qu'il n'est pas exceptionnel de voir les réactions à la tuberculine s'affaiblir et disparaître complètement, assez longtemps parfois avant la mort.

La période antéallergique

Lorsqu'on pratique les tuberculino-réactions à une date trop rapprochée de l'infection initiale ou de la vaccination, alors que le sujet n'a pas eu le temps nécessaire pour développer ses réactions, elles sont forcément négatives. « L'apparition de l'allergie se fait progressivement. D'une à trois semaines avant de se manifester nettement, les réactions commencent à se montrer douteuses ou faiblement positives. Si l'on considère la date la plus proche du début de la réaction allergique comme preuve de la fixation du B. C. G. dans l'organisme, le délai de trois à quatre semaines est le plus fréquent. Si on désire protéger l'enfant jusqu'au plein développement de l'allergie, un délai de deux à trois semaines au delà de l'apparition de la première réaction nettement positive sera nécessaire. » (B. Weill-Hallé et L. Sayé.)

Bong, d'après Guérin, a démontré, il y a près d'un demi-siècle, que « dans l'espèce bovine, aucun doute n'est possible sur l'existence d'un stade initial de l'infection tuberculeuse, sans réaction possible à la tuberculine... C'est que, en effet, à ce stade initial, le ba-

cille tuberculeux se comporte comme un véritable parasite inoffensif, sans réaction de l'organisme, et ne provoquant pas la réaction positive à la tuberculine. » Guérin a confirmé cette hypothèse en montrant que l'injection intraveineuse d'une dose minime de bacilles virulents (400 bacilles) ne produit pas l'allergie tuberculinique chez le veau, tandis que le broyage des ganglions bronchiques de veau ainsi vacciné provoque une tuberculose mortelle chez tous les cobayes (sans exception) ayant subi une injection de ce broyage.

Pour la plupart des auteurs, cette période varie, pour le bacille de Koch, chez l'homme, entre trois et quarante-huit semaines ; la regrettable expérience de Lübeck, où le jour de l'inoculation est bien connu, indique une variation de dix à quarante-deux semaines pour la méningite tuberculeuse.

La détermination de la période antéallergique pour le B. C. G. a sollicité de nombreux travaux (B. Weill-Hallé, L. Sayé, A. Wallgren, etc.). Cette période varie : 1° Avec le mode de vaccination ; 2° Avec la dose de B. C. G. employée ; 3° Avec le terrain et la réaction locale ; 4° Avec la souche de B. C. G. employée.

1° Avec le mode de vaccination et 2° Avec la dose employée : le tableau suivant, dû au travail de B. Weill-Hallé et L. Sayé, est dressé d'après la vaccination par voie sous-cutanée et par voie intradermique.

**Date d'apparition de l'allergie tuberculinique consécutivement à la vaccination,
parentérale par le B.C.G. (Weill-Hallé et Sayé)**

Dose	No. d'observations	Semaines							Signes réactionnels locaux	
		3	4	5	6	7	8	9	nodules	abcès
		à 2	à 3	à 4	à 5	à 6	à 7	à 8		
Voie sous-cutanée :										
1 fois 1/50 mg.	1	1	»	»	»	»	»	»	»	»
1/50 mg. réact. nég. au bout de 6 à 7 semaines. Revaccination à la 7 ^e semaine avec 1/50 mg.	1	»	»	»	»	»	»	1	—	—
1/50 mg. réact. nég. au bout de 6 à 7 semaines. Revaccination à la 7 ^e semaine, 2 fois 1/50 mg.	1	»	»	»	»	»	»	1	—	—
1/50 mg. réact. nég. au bout de 6 à 7 semaines. Revaccination au bout de 7 semaines. 1/8 mg.	1	»	»	»	»	»	1	»	—	—
2 fois 1/50 mg.	3	»	»	1	»	3	1	»	»	»
1/8 mg.	1	1	»	»	»	»	»	»	»	»
2 fois 1/8 mg.	8	3	3	1	(1)	»	»	»	6	2
1/4 mg.	2	1	1	»	»	»	»	»	»	2
2 fois 1/4 mg.	7	2	5 (1)	»	»	»	»	»	7	»
1/2 mg.	4	2	»	2	»	»	»	»	3	1
1 mg.	2	1	1	»	»	»	»	»	1	1
Voie intradermique :										
0 mg. 05.	3	»	2	»	1	2 (1)	»	»	»	»
0 mg. 1.	10	»	3	2	2	(3)	»	»	»	»
0 mg. 15.	1	»	(1)	»	»	»	»	»	»	»
0 mg. 2.	1	»	»	1	»	»	»	»	»	»

Les chiffres entre parenthèses représentent les nouveau-nés.

Pour l'étude de la période antéallergique, on a employé 33 enfants vaccinés par voie sous-cutanée et 17 par voie intradermique. Les doses de B. C. G. employées pour la vaccination sous-cutanée varient de 0 mg. 02 à 1 mg : un enfant est devenu allergique à la troisième semaine avec la dose de 0 mg 02 ; les autres (huit enfants), vaccinés avec une dose de 0 mg 02 ou deux fois 0 mg 02 sont devenus allergiques (sauf une exception) entre la septième et la huitième semaine. Parmi les trois enfants qui ne sont pas parvenus à l'allergie au bout de sept semaines avec 0 mg 02, un revacciné avec 0 mg 125, le deuxième avec deux fois 0 mg 02 et le troisième avec 0 mg 02, ont présenté un virage au bout de une à deux semaines. De vingt-quatre enfants vaccinés avec des doses de 0 mg 125 à 1 mg, tous (sauf un nouveau-né qui a réagi à la sixième semaine) ont réagi entre la troisième et la quatrième semaine. Parmi dix-sept enfants vaccinés par voie intradermique avec des doses de B. C. G. variant de 0 mg 05 à 0 mg 2, l'allergie est apparue entre la cinquième et la sixième semaine.

Donc la période antéallergique est d'autant plus courte que la dose vaccinale est plus grande. Le tableau ci-dessous, établi d'après la même expérience, résume la durée de la période antéallergique. (Les revaccinés, qui ne sont pas marqués, sont devenus allergiques au bout de une à deux semaines.)

Voie sous-cutanée :		le plus souvent entre :	
2 × 0 mg 02 (0 mg 04)	4 à 8 sem. (6 et 7 sem.)		
2 × 0 mg 125 (0 mg 25)	2 à 6 sem. (3 et 4 sem.)		

Voie sous-cutanée : le plus souvent
entre :

1 × 0 mg 25	2 à 4 sem.
2 × 0 mg 25 (0 mg 50)	2 à 4 sem. (3 et 4 sem.)
1 × 0 mg 50	2 à 5 sem.
1 × 1 mg	2 à 4 sem.

Voie intradermique :

1 × 0 mg 05	3 à 7 sem. (6 et 7 sem.)
1 × 0 mg 1	3 à 7 sem. (5 et 6 sem.)
1 × 0 mg 15	3 à 4 sem.
1 × 0 mg 2	4 à 5 sem.

3° Avec le terrain et la réaction locale : de même qu'il y a des cas rares où des enfants ne deviennent pas allergiques malgré la cohabitation avec des parents bacillaires, il y a aussi des cas rares où des enfants ne deviennent pas allergiques malgré des séries de vaccinations. A l'autre extrémité, il y a des enfants qui font des abcès et une allergie précoce avec une dose identique à celle donnée à une série d'enfants (à la même séance et avec la même souche) qui ne font qu'une légère infiltration ou même rien du tout et deviennent moins fortement et plus tardivement ou même pas du tout allergiques. Ces faits font supposer un *facteur terrain*.

Puisque l'intensité du virage, sa précocité et le

pourcentage de réactions positives sont en rapport avec la dose, il y a tout intérêt à donner une forte dose vaccinale. Mais si l'on augmente la densité vaccinale, les abcès seront de plus en plus fréquents (voir plus haut la statistique de Weill-Hallé et Sayé) ; il en résulte que la réaction locale est le facteur qui contrôle la dose maximum, et que la dose optima est celle où les abcès sont au minimum, où l'intensité, la précocité et le pourcentage sont au maximum.

Dans la même expérience, parmi huit enfants qui ont reçu comme dose vaccinale deux fois $1/8$ mg, il y eut 6 nodules, 2 abcès ; deux enfants vaccinés avec $1/4$ mg, 2 abcès ; sept enfants vaccinés avec deux fois $1/4$ mg, 7 nodules ; quatre enfants vaccinés avec 1 mg, 1 nodule et 1 abcès.

« La zone injectée commence à montrer des signes d'inflammation à la quatrième ou cinquième semaine, coïncidant dans la plupart des cas avec le début de l'allergie cutanée, le nodule inflammatoire va jusqu'à atteindre la dimension d'un petit pois. Dans trois cas, il s'est produit l'émanation d'une petite gouttelette de pus pendant deux à trois jours. Le nodule diminue progressivement de volume jusqu'à devenir presque imperceptible deux à trois mois après. »

Les abcès produits dans le tissu lâche sous-cutané du creux de l'aisselle, lieu où B. Weill-Hallé pratique l'injection vaccinale se trouvent dans une région extensible, non douloureuse et difficilement accessible aux doigts de l'enfant. Ils guérissent sans qu'on ait jamais eu besoin d'une intervention chirurgicale ; mais quand l'entourage s'inquiète et demande que quelque chose

soit fait, une simple ponction hâtera sa disparition. Enfin, nous les trouvons à coup sûr en rapport avec une allergie cutanée à la tuberculine.

Au lieu d'injection, les abcès se produisent moins souvent par voie intradermique que par voie sous-cutanée : mais, par contre, l'abcédation ganglionnaire est plus fréquente par voie intradermique. Kereszturi, Rosenberg et Park ont vacciné au niveau de la cuisse (face externe), quarante et un enfants par voie sous-cutanée et deux cent quatre-vingt-douze par voie intradermique. Ils ont trouvé que 25 % des vaccinés par voie intradermique ont fait des abcédations au niveau des ganglions inguinaux, contre 2 % des vaccinés par voie sous-cutanée. Enfin, pour 100 % de ces cas, ces auteurs ont constaté l'allergie tuberculinique.

4° Avec la souche de B. C. G. : point intéressant — qui pourrait expliquer quelques différences d'opinion parmi les investigateurs dues au fait que les mêmes expériences ont apporté des conclusions différentes — il est sûr que la virulence, et donc la capacité allergique du B. C. G., varie avec la souche employée (Rupilius, Jensen, Heimbeck, Wallgren). Cette constatation vient du fait que, dans plusieurs expériences, on a trouvé que, dans une série d'observations, les enfants n'avaient qu'une réaction locale insignifiante, tandis que, dans une autre série, où l'on avait employé une autre souche, mais dans les mêmes conditions d'expérience (dose, temps de contrôle, etc.), une bonne partie ou tous les enfants avaient fait des abcès. D'après Wallgren, le vaccin préparé à l'Institut Sérothérapique de Copenhague donne une réaction locale intense avec

formation d'un gros abcès, pour une dose qui n'est pourtant qu'un cinquième de la dose du vaccin de Gothenbourg, qui, employée simultanément, ne donne qu'une réaction locale insignifiante. Les deux vaccins avaient été préparé de la même façon suivant les indications de Calmette. *Puisqu'on ne pouvait pas incriminer le terrain, la souche employée était bien en cause.*

L. Mushulow, W. M. Park et M. Melman (Laboratoires du Département de la Santé Publique, N.-Y.) ont bien démontré, dans des expériences très détaillées et rigoureusement probantes, qu'ont confirmées des milliers d'expériences d'autres expérimentateurs, que le B. C. G. est fixé à un niveau inférieur au seuil de virulence pour les animaux de laboratoire. Il s'en suit que ces animaux ne peuvent pas être employés pour dépister cette variation. Les nourrissons sont plus sensibles à la tuberculose que le cobaye (le plus sensible des animaux de laboratoire) et se prêtent à l'étude de cette variation. Ainsi, après la vaccination par voie parentérale, en étudiant l'état d'infiltration et l'allergie tuberculinique, on peut comparer les effets de différentes souches. « Si l'on observe de la manière que nous avons indiquée les effets de l'inoculation chez les tout jeunes enfants, il apparaît d'une manière incontestable que la virulence d'une préparation de vaccin peut être inférieure à celle d'une autre. Quand la même dose donne, chez tous ou presque tous les enfants, une infiltration minime, et en tout cas, jamais d'allergie, tandis que dans d'autres, elle aboutit à la formation d'un abcès local et à une sensibilité à la tuberculine, on doit supposer non seulement une différence indi-

viduelle, mais aussi une différence de virulence. »
(Wallgren.)

*Le pourcentage de tuberculino-réactions positives
après la vaccination par le B. C. G.*

Puisque nous acceptons, comme l'expérience nous le démontre, les tuberculin-réactions positives comme preuve de la réussite de la vaccination, le pourcentage de réactions positives reste le témoin de la valeur de la vaccination. Sur cette base, nous ne pouvons que rejeter la vaccination par voie buccale et accepter celle par voie parentérale.

Par voie buccale : Les premières expériences de vaccination par le B. C. G., faites par B. Weill-Hallé, ont bien démontré que cette méthode donne rarement une allergie tuberculinique (11,3 à 14 %). Quelques observateurs ont décrit des pourcentages de réactions tuberculiniques élevés (Debré et Coffin, 88,6 %, Lelong et Pictet, 97 %). Mais, par suite de nombreux travaux, on est d'accord que la plupart des expériences employant la méthode de vaccination de l'Institut Pasteur — trois prises de 1 cgt. à deux jours d'intervalle, 3, 5, 7 ou 4, 6, 8 jours après la naissance par exemple) — ne donne l'allergie tuberculinique au plus que pour 14 % des cas. Enfin, il y a des auteurs qui donnent des chiffres moins élevés (Mme Banu trouve que les enfants vivant dans le même milieu, vaccinés par la bouche ou non vaccinés, donnent le même pourcentage de tuberculino-réactions positives).

D'après Nègre, la proportion de réactions positives à la tuberculine chez le cobaye est plus élevée quand on donne une dose déterminée de B. C. G. en plusieurs prises ; il conseille que le nouveau-né soit vacciné par prise de petites doses multiples. Récemment, Blechmann a essayé cette méthode de fractionnement des doses : sur 56 enfants vaccinés à raison de 6 gouttes de B. C. G. le matin à jeun, deux fois par semaine pendant dix semaines (total : 3 ampoules de 2 cc.), les réactions positives atteignirent 70 % dans les six mois qui suivirent la fin de la vaccination.

Mais, auparavant, B. Weill-Hallé a essayé la méthode sans obtenir une augmentation sensible de réactions positives.

Par voie parentérale : A part quelques rares enfants qui ne deviennent jamais allergiques malgré des revaccinations faites en séries, nous pouvons dire que tous les enfants vaccinés deviennent allergiques, à condition que les enfants qui ne sont pas allergiques après la vaccination, soient revaccinés une, deux, ou même trois et quatre fois (B. Weill-Hallé).

Le tableau ci-dessous est dû au travail de Kereszturi, Rosenberg et Park.

Il faut noter qu'à partir de 0 mg 01 par voie sous-cutanée et de 0 mg 15 par voie intradermique, le pourcentage de réactions positives est de plus de 80 %. (Actuellement, la dose employée couramment par voie sous-cutanée par B. Weill-Hallé est de 0 mg 04 à 0 mg 05 ; par voie intradermique par Wallgren, de 0 mg 04 à 0 mg 1.)

Etude comparée de l'allergie dans la vaccination sous-cutanée et intradermique par le B.C.G., en rapport avec la dose de vaccin employée

Dose en mg.	Nombre de cas	Réact. de Mantoux positives
Vaccination intradermique		
0.003 à 0.2	33	18 (55 %)
0.15	169	142 (84 %)
2×0.15	24	21 (87 %)
0.30	21	16 (76 %)
Vaccination sous-cutanée		
0.001 à 0.005	21	10 (48 %)
0.01	6	5 (83 %)
2×0.01	5	4 (80 %)
0.03		
0.05	2	2 (100 %)

Du point de vue théorique, les enfants doivent rester, pendant la période antéallergique, dans un milieu complètement dépourvu de bacilles de Koch. Dans ce cas, le pourcentage des réactions tuberculiniques ne sera pas influencé par le milieu. Mais, du point de vue pratique, il est souvent impossible de séparer beaucoup d'enfants de parents bacillaires pendant six à sept semaines, durée de cette période. Il en résulte que, pour ces enfants, on n'a aucune assurance qu'ils ne seront pas infectés par des bacilles virulents, avant que l'action prémunisante ne soit commencée. Dans ce cas, les bacilles de Koch, beaucoup plus puissants, agissent comme si l'enfant n'était pas vacciné. Evidemment, le

pourcentage de réactions positives à la tuberculine est plus élevé que dans un milieu sain.

La vaccination par voie buccale se prête mieux à l'étude de la variation de pourcentage observée dans ces milieux, parce que ce mode de vaccination donne plus rarement une allergie tuberculinique que par voie parentérale, et ainsi une différence de pourcentage est plus apparante. B. Weill-Hallé (*Soc. méd. des Hôpitaux*, 23 mars 1928), dans une étude basée sur 613 nourrissons vaccinés par voie buccale, périodiquement observés et soumis à des cuti-réactions, n'a trouvé que 14 % de réactions positives à l'âge d'un an, en milieu sain, contre 35 % chez des enfants du même âge, en milieu infesté. Il y aura aussi possibilité de trouver des cas de tuberculose évolutive, puisque la prémunition ne s'est pas effectuée avant la contamination (voir: *Contamination familiale ignorée au cours de la vaccination par le B. C. G.*, par B. Weill-Hallé et Mouchotte). Dans cette statistique, on remarque, encore une fois, la nécessité de séparer les vaccinés d'un foyer tuberculeux pendant la période antéallergique : les deux décès par tuberculose étaient ceux d'enfants restés en contact avec des tuberculeux après la vaccination.

La durée de la vaccination

Nous acceptons les tuberculino-réactions positives comme critère de la durée de l'immunité. Deux éventualités sont possibles chez un enfant vacciné et allergique : d'abord l'enfant ne fait pas de sur-infection

virulente : dans ce cas, l'allergie disparaît le plus souvent après un temps variable de six mois à deux ans (quelques cas de Weill-Hallé et de Brinckham sont restés positifs après deux ans et demi). La revaccination, au moment de la tuberculino-réaction négative, est nécessaire.

Dans le deuxième cas, la sur-infection virulente se fait, l'enfant « guérit » facilement et l'allergie reste définitive.

Résultats de la vaccination

Dans le chapitre sur les problèmes de cette thèse, nous avons décrit la seule technique que nous connaissions comme rigoureusement probante de l'imprégnation vaccinale par le B. C. G. *Quand cette technique est observée*, l'enfant devenu allergique par suite de la vaccination, affronte la sur-infection virulente avec un terrain résistant au bacille de Koch. L'enfant « guérit » rapidement et l'allergie devient plus forte, puisque c'est un bacille virulent qui est en cause. On doit donc étudier deux périodes : avant la sur-infection virulente ; et après la sur-infection virulente. Une fois que l'enfant est devenu *allergique* : B. Weill-Hallé, dans une expérience qui va de 1921 à 1938, portant sur plus de 5.000 enfants, n'a jamais vu une tuberculose par infection exogène évoluer et aboutir à la mort d'un enfant devenu *allergique* par suite de la vaccination dans de bonnes conditions. Après la primo-infection : Wallgren n'a jamais vu ni pu trouver dans la littérature un cas authentique de mortalité par

tuberculose par infection exogène, après la « guérison » de la primo-infection.

Malheureusement, dans la pratique, le schéma théorique ne peut être suivi que pour un petit nombre des enfants de milieu tuberculeux ; et cela, soit parce que les parents refusent de se séparer de l'enfant, soit parce que la place manque pour séparer l'enfant, ou l'argent ; soit parce que le lieu de séparation est plus néfaste que le ravage tuberculeux (ainsi, dans les expériences de Kereszturi et Park : plusieurs enfants de milieu tuberculeux, mis dans un hôpital pour être séparés de ce milieu, sont morts de maladie intercurrente dans l'hôpital). Quoi qu'il en soit, le problème de la mortalité des enfants en contact tuberculeux après la vaccination, se pose.

Le nombre de nourrissons observés par B. Weill-Hallé en milieu tuberculeux était de 137 en 1928. La période d'observation dépasse sensiblement la première année pour un grand nombre d'enfants et atteint pour certains trois et quatre ans. Parmi ces enfants, il y eut seize décès de causes diverses, soit 11,5 % dont la mortalité par tuberculose, en comptant des cas douteux parmi les décès par tuberculose, ne dépasse pas 3 %. Insistons sur le fait que cette statistique démontre le besoin impératif de séparer les enfants du milieu tuberculeux pendant la période antéallergique, puisque les enfants infectés avaient été contaminés avant que cette période ne soit terminée. Ces chiffres sont semblables à ceux trouvés par divers autres investigateurs (Sayé, Wallgren, Marquia et Ponco). La mortalité des enfants vaccinés non séparés du milieu de contagion, d'après leurs recherches, ne dépasse pas 2 à 3 %.

tandis que la mortalité par tuberculose est au minimum, ou nulle, quand les enfants sont séparés du milieu de contagion.

Dans les observations de mortalité par tuberculose chez des enfants vaccinés par le B. C. G., non séparés de milieu tuberculeux, le *facteur âge* semble jouer un certain rôle. Les mortalités par tuberculose, d'après L. Sayé, de la première et de la deuxième année, sont des plus minimales : 1,04 % - 0,83 % chez les enfants non séparés du foyer de contagion après la vaccination. (Parmi les enfants correctement vaccinés, « dans les conditions qui ne favorisent pas l'infection virulente en même temps, avant ou immédiatement après la vaccination », 1 sur 679 enfants a fait une tuberculose de moyenne gravité.) Sayé n'a constaté aucun décès par tuberculose après deux ans, même parmi les enfants restant en milieu tuberculeux après la vaccination.

La statistique de Kereszturi et Park montre que la mortalité par tuberculose des enfants vaccinés décroît avec l'augmentation d'âge ;

Que la mortalité des enfants vaccinés et mis en rapport avec un foyer de tuberculose ouverte immédiatement après la vaccination est plus grande que chez les vaccinés en rapport avec un foyer de tuberculose fermé ou avec un milieu sain ; que la mortalité chez les vaccinés est plus faible que chez les non vaccinés (malgré l'impossibilité de séparer les enfants de foyer tuberculeux pendant la période antéallergique — voir plus haut — et l'âge plus jeune des enfants vaccinés par voie parentérale en comparaison de ses témoins).

CONCLUSIONS

A. — *De la valeur probante des réactions à la tuberculine.*

1° Les tuberculino-réactions ne doivent être considérées comme positives que lorsqu'il existe pour la cuti-réaction un minimum de 1 mm. d'*infiltration* érythémateuse de chaque côté de la scarification ; pour l'intradermo-réaction, une *papule* d'un minimum de 1 cm.

2° Le moment optimum pour examiner ces réactions est quarante-huit heures après les avoir pratiquées, quand les réactions traumatiques sont dissipées.

3° Pour les réactions tardives et peu apparentes, une friction simultanée sur les deux cicatrices (épreuve et témoin) avec la pulpe d'un doigt, fera apparaître plus énergiquement l'allergie tuberculinique, le témoin restant absolument indifférent (B. Weill-Hallé).

4° La réaction de Pirquet et celle de Mantoux à la solution de tuberculine au 1/1.000, sont à peu près de la même sensibilité (mais en faveur de la dernière). La réaction de Mantoux, à une plus forte concentration, est plus sensible que le Pirquet.

5° Il existe des cas rares où :

a) Un sujet en contact certain, considérable et prolongé (Bezançon, Braun, Frey-Ragu et Paul) ;

b) Un sujet porteur d'un foyer de bacilles virulents « guéri » (Charles Gernez) ;

c) Un sujet ayant des lésions tuberculeuses évolutives (Turquety [service du Professeur Marfan], Bernard et Debré, etc.), sont susceptibles de présenter des réactions négatives à la tuberculine.

B. — De la relation entre la vaccination par le B. C. G. et l'allergie tuberculinique.

1° La durée de la période antéallergique varie avec :

a) Le mode de vaccination : les réactions à la tuberculine sont plus précoces par voie parentérale que par voie buccale ;

b) La dose de B. C. G. employée : la période antéallergique varie inversement avec la dose vaccinale. Elle augmente quand la dose diminue, elle diminue quand la dose augmente ;

c) Le terrain et la réaction locale : dans un groupe d'enfants vaccinés en même temps, avec la même souche de B. C. G. et avec la même dose, quelques-uns peuvent présenter une réaction locale vive et une allergie précoce et forte, quelques autres peu ou pas de réaction locale, et une allergie tardive, faible, ou même inexistante ;

d) La souche de B. C. G. employée : dans une série d'observations, on ne trouve qu'une réaction locale insignifiante, tandis que dans une autre série, où l'on avait employé une autre souche, mais dans les mêmes conditions d'expérience (dose, temps de contrôle, etc.),

une bonne partie ou tous les enfants avaient fait des abcès (Heimbeck, Wallgren, Rupilius, Jensen).

2° Pendant la période antéallergique, l'enfant encore anergique doit être éloigné des milieux de contagion : d'après les observations, chez des enfants vaccinés, éloignés du milieu de contagion pendant cette période, la mortalité par tuberculose est minime, ou nulle, restent en milieux de contagion, la mortalité tuberculeuse est de 2 à 3 % (B. Weill-Hallé, Sayé, Wallgren, Murquia et Penco).

3° La vaccination par voie parentérale donne un virage tuberculinique plus souvent que par voie buccale :

a) Le virage ne dépasse pas 14 % par la voie buccale, quand on emploie la méthode de l'Institut Pasteur (B. Weill-Hallé) ;

b) A condition que l'on revaccine les enfants qui ne deviennent pas allergiques après la première vaccination par voie parentérale avec le B. C. G., une ou deux, et même trois ou quatre fois, si c'est nécessaire, la presque-totalité des enfants devient allergique ; néanmoins, quelques rares enfants ne deviennent pas allergiques malgré plusieurs revaccinations.

4° La réaction locale est le facteur qui contrôle la dose maximum de B. C. G. injectable. La dose optimale est celle où les abcès sont au minimum, où la précocité, l'intensité, le pourcentage des réactions sont au maximum. Elle est de 0 mg 04 à 0 mg 05 par voie sous-cutanée (B. Weill-Hallé) et 0 mg 04 à 0 mg 1 par voie intradermique (Wallgren).

5° La durée de l'allergie produite par la vaccination par le B. C. G. varie le plus souvent de six mois à deux ans. Pendant cette période, l'enfant possède un terrain plus résistant contre l'infection exogène. Une fois la surinfection virulente produite, l'allergie reste définitivement. Si la surinfection virulente ne se produit pas, la revaccination doit être faite au bout de cette période, sur constatation de l'anergie.

6° La mortalité tuberculeuse chez les enfants vaccinés dans de bonnes conditions, et par suite *devenus allergiques*, approche de zéro (B. Weill-Hallé).

Vu: *Le Doyen:*

TIFFENEAU.

Vu: *Le Président de thèse:*

M. F. BEZANÇON.

Vu et permis d'imprimer:

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1. Essais d'immunisation contre l'infection tuberculeuse, par A. CALMETTE, C. GUÉRIN et WEILL-HALLÉ, avec la collaboration de A. BOQUET et L. NÈGRE, WILBERT, Marcel LÉGER et TURPIN (*La Presse médicale*, 2^e semestre 1924).
2. Allergie tuberculinique et vaccination antituberculeuse par le B. C. G., par J. HEIMBECK.
3. Résultats d'un essai de rationalisation de la vaccination par le B. C. G., par le Professeur Arvid WALLGREN.
4. Vaccination antituberculeuse avec le B. C. G. à Barcelone. Faits observés de 1924 à 1931 par le Docteur L. SAYÉ.
5. Rapport préliminaire sur les enfants vaccinés au B. C. G. et sur les témoins non vaccinés à New-York, par Camille KERESZTURI, Milton LEVINE et Peter VOGEL.
6. Etude de la virulence du B. C. G. cultivé dans des conditions particulières, par Lucy MISHULOW, William H. PARK et Mildred MELMAN.
- 2, 3, 4, 5, 6. *Vaccination préventive de la tuberculose de l'homme et des animaux*, par le B. C. G. (Paris, Masson et Cie, éditeurs, 1932).
7. La contagion tuberculeuse dans le groupe familial d'enfants, par BEZANÇON, BRAUN, FREY-RAOU et Christian PAUL.
8. Signification des cuti-réactions nulles à la tuberculine et des virages tardifs, par BEZANÇON, BRAUN, FREY-RAOU et RAYMOND.
9. Résultats éloignés de la prémunition contre la tuberculose par le vaccin B. C. G., par SAYÉ et WEILL-HALLÉ.
- 7, 8, 9. *Bulletin de l'Académie de Médecine* (Masson et Cie, 20 juillet 1937).

10. Sur les variations individuelles des réactions tuberculiniques après la vaccination au B. C. G., par B. WEILL-HALLÉ et Alice MAAS.
11. Contamination familiale ignorée au cours de la prémunition par le B. C. G., par B. WEILL-HALLÉ et MOUCHOTTE.
- 10, 11. *Revue Française de Puériculture* (G. Doin et Cie, éditeurs. Tome IV, n° 2, 1936).
12. Les réactions tuberculiniques et leurs enseignements chez l'enfant, par B. WEILL-HALLÉ (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1^{er} février 1937).
13. Contribution à l'étude comparative des variétés d'épreuves à la tuberculine chez le nourrisson et chez l'enfant, par B. WEILL-HALLÉ et G. GREGORY KAYNE (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1^{er} novembre 1934).
14. Interprétation dans la petite enfance d'une cuti-réaction de la tuberculose, par R. TURQUETY (*Gazette médicale de France et des pays de langue française*, 1^{er} juillet 1937).
15. The use of the B. C. G. vaccine against tuberculosis in children, by Camille KERESZTURI and William H. PARK (*American Review of Tuberculosis*, 4 octobre 1936).
16. A study of 2.900 chest roentgenograms of B. C. G. vaccinated and control infants in tuberculous families, by Camille KERESZTURI, William H. PARK, and Arthur J. LOGIE (reprinted from the *Transactions of the Thirty-first Annual Meeting of the National Tuberculosis Association*, 1935).
17. Sur la cuti-réaction à la tuberculine, par J. TAILLENS (*Bulletin de la Société de Pédiatrie de Paris*, 5 mai 1930).
18. La vaccination par le B. C. G., par A. WALLGREN (*Annales de Médecine*, tome XLII, n° 3, octobre 1937).
19. Les conditions techniques indispensables de la prémunition contre la tuberculose par le B. C. G., par B. WEILL-HALLÉ (*Annales Médico-Chirurgicales*, novembre 1936).

20. Vaccination antituberculeuse, par L. NÈGRE (*Encyclopédie Médico-Chirurgicale*).
21. La vaccination antituberculeuse (B. C. G.) par voie buccale. Etude des réactions tuberculiniques. Contrôle radiologique, par M. BANU (*Annales Médico-Chirurgicales*, avril 1937).
22. L'apparition de l'allergie tuberculinique après la vaccination au B. C. G. par voie parentérale, par B. WEILL-HALLÉ et L. SAYÉ (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, 5 octobre 1937).
23. Premiers essais de vaccination antituberculeuse de l'enfant par le bacille Calmette-Guérin, par WEILL-HALLÉ et TURPIN (*Société Médicale des Hôpitaux*, 18 décembre 1925).
24. Essai de prémunition par le B. C. G. contre l'infection tuberculeuse de l'homme et des animaux, par CALMETTE, GUÉRIN, WEILL-HALLÉ, NÈGRE, BOQUET, WILBERT, TURPIN (*Presse Médicale*, 20 juin 1925).
25. Résultats des essais de prémunition des nouveau-nés contre la tuberculose, par le vaccin B. C. G. de 1921 à 1926, par CALMETTE, GUÉRIN, WEILL-HALLÉ, NÈGRE, BOQUET, TURPIN, WILBERT (*Presse Médicale*, 24 février 1926).
26. Note sur la prémunition du nourrisson contre la tuberculose par injection sous-cutanée de B. C. G., par WEILL-HALLÉ et TURPIN (*Académie de Médecine*, 3 janvier 1928).
27. La vaccination anti-tuberculeuse de l'enfant par le B. C. G. (voie digestive et voie sous-cutanée), par WEILL-HALLÉ et TURPIN (*Société Médicale des Hôpitaux*, 29 mars 1928).
28. La vaccination antituberculeuse de l'enfant par l'injection sous-cutanée de B. C. G., par B. WEILL-HALLÉ (*Presse Médicale*, 9 juin 1928).
29. Documents relatifs à la valeur immunisante du B. C. G., dans les milieux tuberculeux, par B. WEILL-HALLÉ,

TURPIN, BENDA et COLONI (*Société de Pédiatrie*, 10 juillet 1928).

30. Les réactions à l'infection tuberculeuse des nourrissons vaccinés par ingestion de B. C. G., par WEILL-HALLÉ et TURPIN (*Presse Médicale*, 11 septembre 1929).
31. Les suites éloignées de la vaccination au B. C. G., par WEILL-HALLÉ (*Académie de Médecine*, 17 février 1931).
32. Etude de la mortalité comparée des enfants vaccinés au B. C. G. et des non-vaccinés dans 182 familles, par WEILL-HALLÉ (*Académie de Médecine*, juillet 1931).
33. La vaccination préventive de la tuberculose par le B. C. G., par WEILL-HALLÉ (*Communication à la 7^e Conférence de l'Union Internationale contre la tuberculose*, Oslo).
34. Etude clinique des réactions à l'infection tuberculeuse des nourrissons vaccinés par ingestion de B. C. G., par WEILL-HALLÉ, TURPIN et MAAS (*Presse Médicale*, 26 octobre 1932).
35. Contamination familiale ignorée au cours de la prémunition au B. C. G., par B. WEILL-HALLÉ (*Société Médicale des Hôpitaux*, 27 mars 1936).
36. Tuberculin allergy produced by parenteral B. C. G. vaccination, by C. KERESZTURI, H. ROSENBERG, W. PARK.
37. Vaccination buccale par le B. C. G. à doses réfractées et recherche de la fréquence de l'apparition de l'allergie tuberculinique à la suite de ce mode d'administration par G. BLECHMANN et R. Ch. FRANÇOIS (*Société de Pédiatrie*, séance du 19 octobre 1937).
(*Société de Pédiatrie*, séance du 19 octobre 1937).

